

· 临床研究 ·

高血压患者左室射血分数及心功能改变与正五聚蛋白 3 的关系研究

张爱军¹, 罗波², 黄磊², 代丹娇²

(湖北省武汉市武昌医院:1. 心内科;2. 老年科 430063)

摘要:目的 对比观察正五聚蛋白 3(PTX3)在高血压不同心功能状况和射血分数的患者中的变化,并探讨其临床意义。方法 连续选取武汉市武昌医院门诊或心内科、老年科诊治的 156 例初诊原发性高血压患者为研究对象,先依据心脏超声结果分为两组:单纯高血压(PH)组 42 例和高血压心脏病(HHD)组 114 例。后者又依据左心室射血分数及有无心功能衰竭症状分为 HHD 无心力衰竭(NHF)亚组 34 例、射血分数正常 HHD 心力衰竭(HFNEF)亚组 36 例和射血分数降低 HHD 心力衰竭(HFREF)亚组 44 例。抽取静脉血检测所有患者的 PTX3、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)并予以比较、分析。结果 PH 组 PTX3、hs-CRP、NT-proBNP 水平明显低于 HHD 组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。HHD 组中 PTX3、hs-CRP、NT-proBNP 水平则从 NHF 亚组到 HFNEF 亚组,再到 HFREF 亚组依次升高,两两比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。PTX3 水平与 hs-CRP 水平呈正相关($r = 0.573, P < 0.01$),与 NT-proBNP 水平呈正相关($r = 0.452, P < 0.01$)。结论 PTX3 在 HHD 患者中随病情进展逐渐增高,可以作为监测高血压患者心功能及射血分数变化的一项生物学指标,从而在协助 HHD 左心室射血分数正常心力衰竭诊断上发挥一定的作用。

关键词:正五聚蛋白 3;高血压心脏病;左心室射血分数;心功能衰竭

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.23.018

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)23-2747-03

Changes of pentraxin-3 in the patients of normal left ventricular ejection fraction with heart failure in hypertention heart disease

Zhang Aijun¹, Luo Bo², Huang Lei², Dai Danjiao²

(1. Department of Cardiology; 2. Aged Department, Wuchang Hospital, Wuhan, Hubei 430063, China)

Abstract: Objective To explore the changes of pentraxin-3 (PTX-3) in the normal left ventricular ejection fraction of patients with heart failure in patients of hypertention heart disease and discuss its clinical significance. **Methods** 156 outpatients or inpatients of department of Cardiovascular, Geriatrics, firstly diagnosed primary hypertension, of Wuchang hospital in Wuhan City were selected as research objects, the subjects were divided into two groups based on the results of echocardiography: simple primary hypertension (PH) group (42 cases) and hypertention heart disease (HHD) group (114 cases), the latter group were divided into without symptom of heart failure-NHF subgroup (34 cases), with normal left ventricular ejection fraction and symptom of heart failure-HFNEF subgroup (36 cases) and with decreasing left ventricular ejection fraction and symptoms of heart failure-HFREF subgroup (44 cases). To measure and analysis the level of PTX-3, high sensitivity c-reactive protein (hs-CRP), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the blood plasm. **Results** Compared to HHD group, the level of PTX3, hs-CRP, NT-proBNP was lower ($P < 0.01$). The level of PTX3, hs-CRP, NT-proBNP was increased from NHF group, HFNEF group to HFREF group, significance differences were seen between each group. The level of PTX3 was positively correlated to hs-CRP ($r = 0.573, P < 0.01$), and was positively correlated to NT-proBNP ($r = 0.452, P < 0.01$). **Conclusion** PTX3 increases with the progress of patients with primary hypertention heart disease, It can be used as a biomarker of heart failure in the patients of hypertention heart disease with normal left ventricular ejection fraction.

Key words: pentraxin-3; hypertention heart disease; normal left ventricular ejection fraction; heart failure

高血压心脏病患者由于肥厚的心室肌顺应性差,舒张功能降低,左室舒张末压升高,导致肺淤血,所以也会出现心功能不全症状,但其心排出量在相当长时间内可以维持正常,此即左心室射血分数正常的心功能衰竭^[1] (heart failure with normal left ventricular ejection fraction, HFNEF)。本病在临床上,尤其是在高血压患者中并不少见,但未引起足够的重视。它的诊断主要靠病史、心功能衰竭症状,结合多普勒超声心动图以及 N-端脑钠肽综合判断。近年来研究发现,低度炎症反应参与高血压的发病和疾病的进展^[2]。因此,许多炎症因子[如白细胞介素(IL)-1、IL-6 及超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 等]在高血压心脏病 (hypertention heart disease, HHD) 尤其是合并有心功能衰竭的患者中会升高,但是上述指标存在的时间短,极不稳定。正五聚蛋白 3 (pentrax-

in-3, PTX3) 是一个新的炎症因子,它出现晚于 hs-CRP,但存在时间更为持久。作为一种急性期反应物,PTX3 主要来源于心脏和血管的损伤组织,与来源于肝脏的 hs-CRP 相比可能更敏感、更具特异性^[3]。那么,它可不可以作为监测高血压患者心功能及射血分数变化的一项生物学指标,从而在协助 HHD HFNEF 诊断上发挥作用? 现就这个问题展开讨论。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 5 月至 2012 年 5 月在本院门诊或心内科、老年科诊治的初诊原发性高血压 (primary hypertension, PH)^[4] 患者 156 例为研究对象,入选患者经详细询问病史、体格检查及实验室检查排除继发高血压,伴以下疾病之一者予以剔除:各种类型心肌病,先天性心脏病,急、慢性感染,外周血管病,自身性免疫疾病,严重肝肾功能不全,甲状腺功能亢进及恶

表 1 各组患者一般临床资料和生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	PH 组($n=42$)	HHD 组($n=114$)	NHF 亚组($n=34$)	HFNEF 亚组($n=36$)	HFREF 亚组($n=44$)
年龄(岁)	54.7 \pm 13.3	55.8 \pm 13.9	54.1 \pm 13.0	56.7 \pm 14.8	57.5 \pm 15.2
性别(男/女)	22/20	66/48	18/16	24/12	22/22
BMI(kg/m ²)	23.5 \pm 1.8	24.2 \pm 1.9	23.2 \pm 1.6	25.1 \pm 1.9	25.4 \pm 2.1
SBP(mm Hg)	138.6 \pm 14.8	136.9 \pm 13.4	139.2 \pm 15.4	133.3 \pm 12.8	135.7 \pm 13.1
DBP(mm Hg)	97.2 \pm 7.8	96.8 \pm 7.7	95.3 \pm 7.6	98.4 \pm 8.8	97.9 \pm 8.6
HbA1C(%)	5.2 \pm 1.1	5.7 \pm 1.3	5.6 \pm 1.8	5.6 \pm 1.7	5.8 \pm 1.9
TG(mmol/L)	2.2 \pm 1.3	2.4 \pm 1.3	2.4 \pm 1.5	2.2 \pm 1.2	2.6 \pm 1.8
TC(mmol/L)	4.8 \pm 1.2	5.0 \pm 1.7	5.0 \pm 1.6	5.1 \pm 1.8	5.1 \pm 1.8
HDL-C(mmol/L)	1.8 \pm 0.4	1.6 \pm 0.4	1.7 \pm 0.3	1.6 \pm 0.2	1.6 \pm 0.2
LDL-C(mmol/L)	3.0 \pm 1.8	3.3 \pm 1.6	3.2 \pm 1.9	3.4 \pm 1.9	3.4 \pm 1.9
hs-CRP(mg/L)	1.7 \pm 1.0	3.1 \pm 1.4 ^a	2.2 \pm 1.6	2.9 \pm 1.8 ^b	3.8 \pm 2.1 ^c
NT-proBNP(ng/L)	872.2 \pm 168.2	5 432.4 \pm 987.8 ^a	2 312.6 \pm 421.5	5 673.2 \pm 1 121.9 ^b	8 473.4 \pm 1 534.1 ^c
PTX3(μ g/L)	1.9 \pm 0.8	3.7 \pm 1.6 ^a	2.6 \pm 1.4	3.5 \pm 1.8 ^b	4.7 \pm 2.3 ^c

SBP:收缩压;DBP:舒张压;^a: $P<0.01$,与 PH 组比较;^b: $P<0.01$,与 NHF 亚组比较;^c: $P<0.01$,与 HFNEF 亚组比较。

性肿瘤者。其中,男 88 例,女 68 例,平均年龄(56.7 \pm 13.8)岁。PH 患者的诊断标准^[4]为连续 3 次非同日偶测收缩压大于或等于 140 mm Hg,和(或)舒张压大于或等于 90 mm Hg。所有受试者入组前均未服用药物。

1.2 分组 先按有无高血压心脏损害,将 156 例 PH 患者分为单纯 PH 组 42 例(男 22 例,女 20 例)和 HHD 组 114 例(男 66 例,女 48 例)。HHD 的诊断符合以下标准^[5]:(1)心电图提示左心室肥厚伴劳损;(2)超声心动图检查有明确左心室肥厚或扩大改变,室间隔及左心室后壁均大于或等于 12 mm,左心室舒张末期内径大于或等于 55 mm,超声心动图提示左心室质量指数男大于或等于 125 g/m²,女大于或等于 110 g/m²。再将 114 例 HHD 患者按有无心功能衰竭临床症状以及左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)是否小于 50%,分为 HHD 无心功能衰竭(NHF)亚组 34 例(男 18 例,女 16 例)、射血分数正常 HHD 心功能衰竭(HFNEF)亚组 36 例(男 24 例,女 12 例)和射血分数降低 HHD 心功能衰竭(HFREF)亚组 44 例(男 22 例,女 22 例)。各组一般情况见表 1。

1.3 检测内容 入组后所有患者均于当日赤足、脱帽、穿单衣、由专人测量血压、身高、体质量及体质量指数(BMI)。询问有无心功能衰竭临床症状。利用西门子彩色多普勒超声仪(G603,探头频率为 3~4 MHE),测量所有受试者舒张期室间隔厚度(diastolic ventricular septal thickness, LVST)、左心室后壁厚度(left ventricular wall thickness, PWT)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVDd)、LVEF 及左心室缩短分数(left ventricular shortening fraction, FS),上述指标批间差异小于 6%,批内差异小于 5%。仪器按预先输入受试者的身高、体质量、计算体表面积。再采用 Deverevx 校正公式:左心室质量(g)=0.8 \times 1.04 \times [(LVDd+IVST+PWT)³-LVDd³]+0.6,左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)=左心室质量/体表面积。

所有患者于体检当日晨空腹时静脉血 10 mL 置于 1 个乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,自然静置 1 h 后 3 000 r/min 离心 10 min,收集上层液置于 Eppendor f 管中,留置 2 mL 血浆标本置于-40℃低温冰箱保存,待批量检测血浆 PTX3 水平,标本检测采用酶联免疫吸附测定法,试剂盒由美国 A-LEXIS 公司提供,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。另留取 2 mL 血浆检测 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP),标本采用

电化学发光双抗体夹心(Elecsyo2010 电化学全自动免疫分析仪, Roche 公司)测定。其余血清于当日测定空腹血糖、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、hs-CRP 及肝肾功能等指标,以上指标由罗氏全自动生化分析仪测定,罗氏专用试剂。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行分析处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验。两变量间关系采用 Pearson 直线相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间一般临床资料和生化指标的比较 PH 组 PTX3、hs-CRP、NT-proBNP 水平明显低于 HHD 组,差异有统计学意义($P<0.01$)。HHD 组中 PTX3、hs-CRP、NT-proBNP 水平则从 NHF 亚组到 HFNEF 亚组,再到 HFREF 亚组依次升高,两两比较差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2.2 PTX3 与各项指标相关性分析 用 Pearson 直线性相关分析,PTX3 水平与 hs-CRP 水平呈正相关($r=0.573, P<0.01$),与 NT-proBNP 水平呈正相关($r=0.452, P<0.01$)。

3 讨论

原发性高血压是指病因不明,以体循环动脉血压持续升高为主要表现的临床综合征。高血压早期无明显病理改变,长期高血压引起全身小动脉中层平滑肌增殖和纤维化,管壁增厚和管腔狭窄,导致重要靶脏如心、脑、肾组织缺血。长期高血压及伴随的危险因素可促使动脉粥样硬化的形成和发展,该病主要累及中、大动脉^[6]。

高血压的心脏改变主要是左心室肥厚和扩大。压力负荷增高,儿茶酚胺与血管紧张素 II 等生长因子都可以刺激心肌细胞肥大和间质纤维化。高血压发生心脏肥厚或扩大,成为 HHD。心室肥厚会导致心室肌顺应性减退及充盈障碍,当左心室舒张末压过高时,肺循环出现高压和淤血,即舒张性心功能不全。此时患者的心肌收缩功能尚好,心排出量无明显降低。也有学者主张将这一类舒张性心功能衰竭命名为“HF-NEF”,以示其病理生理机制尚未完全明了。也有学者认为此类患者存在心肌收缩功能的下降,只不过 LVEF 正常而已^[7],故称舒张性心功能不全是不合适的。

炎症与高血压发生、发展之间的关系近年来日益受到重

视,并已证实其与高血压进程中的内皮功能障碍和肾素-血管紧张素系统紊乱密切相关^[8]。本研究观察到,无论是单纯 PH 与 HHD,还是 HHD 不同亚组之间比较,患者的血浆 PTX3 水平差异明显,且呈现出随疾病发展而升高的趋势。也说明炎症反应参与了高血压发展的整个进程。尤其是它与所有患者 NT-proBNP 均具有显著正相关,进一步说明它可以从侧面反映高血压患者的心功能状况,这对于诊断方法还不多的 HHD HFNEF 患者来说更是一个福音。

PTX3 是人类发现的第 1 个长五聚体,与经典的短五聚体(如 hs-CRP)属同一个超家族。由于它在基因结构、分布部位、配体识别、来源及诱导信号与 CRP 不同,所以有不同的生物学特性^[9]。PTX3 在炎症细胞因子刺激下由巨噬细胞、内皮细胞、树突状细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞分泌产生,主要来源于心脏和血管的损伤组织,反映局部的炎症状态。CRP 则由肝细胞分泌产生,反映全身性炎症^[10]。尽管如此,PTX3 和 hs-CRP 均属于急性期反应蛋白,它们的合成与致炎因子有密切的关系,一定程度上可以代表这类炎症因子的变化,所以,在没有心脏以外炎症反应的干扰下,二者应当有良好的相关性。本研究中的 PTX3 就与 hs-CRP 呈显著正相关,当然该课题也剔除了同时伴发急、慢性感染、外周血管病、自身免疫疾病等高血压患者。还应当指出的是,PTX3 在外周血及组织中可能存在 1 个月之久^[11],这也是 hs-CRP 无法比拟的。所以,在高血压患者中监测血浆 PTX3 可能更直接、更有效。

当然,PTX3 在实际应用中,还有许多问题待解决。比如,它的敏感性和特异性问题。它在诊断 HHD HFNEF 中的浓度区间,以及它在何种水平下,需要作临床干预等等。但它的出现毕竟为高血压防治提供了新的思路,也为 HHD HFNEF 的诊断提供了一个新的尝试。

参考文献:

- [1] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure; executive summary(update 2005); the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European society of cardiology[J]. *Europ Heart J*, 2005, 26(3): 1115-1140.
- [2] Sriramula S, Haque M, Majid DS, et al. Involvement of

tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy[J]. *Hypertension*, 2008, 51(5): 1345-1351.

- [3] Laa Ksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome; a population-based study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149(6): 601-608.
- [4] 卢新政. 2007 年欧洲高血压协会和欧洲心脏病学会高血压指南新亮点[J]. *中华高血压杂志*, 2007, 9(15): 708-710.
- [5] Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, et al. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2008, 12(26): 1612-1618.
- [6] Hunt SA, Abra Ham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult[J]. *Circul*, 2005, 112: e154-235.
- [7] Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(11): 905-918.
- [8] Muller B, Peri G, Doni A, et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(1): 1404-1407.
- [9] Bottazzi B, Bastone A, Doni A, et al. The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(5): 909-912.
- [10] Mueller C, Laule-Killian K, Christ A, et al. Inflammation and long term mortality in acute congestive heart failure[J]. *Am Heart J*, 2006, 151(4): 845-850.
- [11] Kotooka N, Lnouea N. Prognostic value of pent-raxin 3 in patients with chronic heart failure[J]. *Internat J Cardiol*, 2008, 13(1): 19-22.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-04-22)

(上接第 2746 页)

- typeprotease inhibitor, on hypoxic injury in L2 cells treated with antimycin A via stabilization of lysosomal fragility[J]. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 1999, 12(1): 1-6.
- [12] Shin IW, Jang IS, Lee SH, et al. Propofol has delayed myocardial protective effects after a regional ischemia/reperfusion injury in an in vivo rat heart model[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2010, 58(4): 378-382.
 - [13] Tanaka R, Fujita M, Tsuruta R, et al. Urinary trypsin inhibitor suppresses excessive generation of superoxide anion radical, systemic inflammation, oxidative stress, and endothelial injury in endotoxemic rats[J]. *Inflamm Res*,

2010, 59(8): 597-606.

- [14] Shin IW, Jang IS, Lee SM, et al. Myocardial protective effect by ulinastatin via an anti-inflammatory response after regional ischemia/reperfusion injury in an in vivo rat heart model[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2011, 61(6): 499-505.
- [15] Wang W, Huang W, Chen S, et al. Changes of tumor necrosis factor-alpha and the effects of ulinastatin injection during cardiopulmonary cerebral resuscitation [J]. *J Huazhong University Sci Technol Med Sci*, 2004, 24(3): 269-271.

(收稿日期:2013-02-27 修回日期:2013-04-22)